

31. 8. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

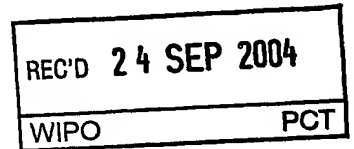
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 7月31日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-204357  
[ST. 10/C]: [JP2003-204357]

出 願 人  
Applicant(s): 大正製薬株式会社



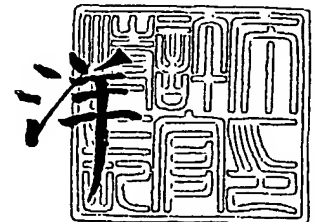
**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b).

BEST AVAILABLE COPY

2004年 8月 5日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 00SA-P3520

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 田口 稔

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 鈴木 亮

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代表者】 上原 明

【代理人】

【識別番号】 100115406

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐鳥 宗一

【電話番号】 03-3985-1147

【選任した代理人】

【識別番号】 100122437

【弁理士】

【氏名又は名称】 大宅 一宏

【選任した代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0217520

【包括委任状番号】 0217879

【包括委任状番号】 9703058

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

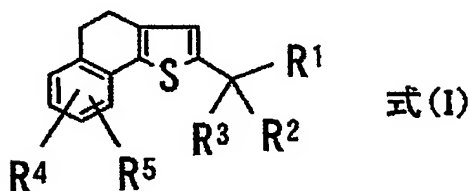
【発明の名称】 4, 5-ジヒドロナフト [1, 2-b] チオフェン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

【化 1】



(式中、 $R^1$ は炭素原子数1～3のアルキル基を示し、 $R^2$ は水酸基を示し、 $R^3$ は水素原子を示すか、又は $R^2$ と $R^3$ が一緒になってオキシ基を示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は別々に6位、7位、8位あるいは9位のいずれかに置換し、 $R^4$ はハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式  $-NR^6R^7$  (式中、 $R^6$ 及び $R^7$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基を示す。) で表される基を示し、 $R^5$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式  $-NR^6R^7$  (式中、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記と同じ。) で表される基を示すか、又は $R^4$ 及び $R^5$ は結合しエチレンジオキシ基を示す。) で表される4, 5-ジヒドロナフト [1, 2-b] チオフェン誘導体又はその医薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規4, 5-ジヒドロナフト [1, 2-b] チオフェン誘導体に関する。更に詳しくは肝臓中のトリグリセリド低下作用および血糖値低下作用を有する新規4, 5-ジヒドロナフト [1, 2-b] チオフェン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

糖尿病はインスリン分泌不全およびインスリン作用不全による高血糖状態を呈する慢性疾患である。糖尿病のうち90%以上は生活習慣病に位置づけられる2型糖尿病であり、その多くは肥満や高脂血症といった脂質代謝異常を併発している。高インスリン血症のような糖尿病の病態は肝臓中のトリグリセリド合成やVLDLの放出を促進し高脂血症を悪化させ、脂質代謝異常による遊離脂肪酸やトリグリセリドの上昇は、インスリン作用をさらに悪化させるという悪循環を繰り返す。そのため、血糖降下薬と抗高脂血症薬は併用されることが多い。

#### 【0003】

トリグリセリド低下作用を持つ薬剤にはニコチン酸薬剤、フィブレート系薬剤等が存在する。しかし、ニコチン酸薬剤はむしろ耐糖能を悪化させることが知られており、フィブレート系薬剤についてはベザフィブラートがインスリン抵抗性を改善することにより、併用されるスルホニルウレア系薬剤などの血糖降下作用を強化することはあるが、それ自身が血糖降下作用を示すことはない。

#### 【0004】

血糖降下作用を有する化合物としては、スルホニルウレア系薬剤、チアゾリジン誘導体、ビグアナイド、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬などが存在するが、チアゾリジン誘導体以外は脂質への作用を有していない。

#### 【0005】

本発明の化合物に類似する構造の化合物の4, 5-ジヒドロナフト[1, 2-b]チオフェン誘導体として、特許文献1に呼吸器疾患治療、免疫調節、悪性腫瘍疾患治療、抗浮腫、静脈疾患治療などに有効であることが記載されている。しかしながら、本発明の化合物の記載はなく、また、肝臓中のトリグリセリド低下作用および血糖値低下作用についても記載がない。

【特許文献1】特開昭61-194081号

#### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、肝臓中のトリグリセリド低下作用および血糖値低下作用を有する新規な化合物を提供することを目的とする。更に詳しくは、糖尿病、高脂血症、脂肪肝、肥満症、耐糖能不全、糖尿病合併症（例えば腎症、神経障害、網膜症等）、メタボリックシンドローム、シンドロームXの予防・治療薬として有用な薬物

を提供することである。

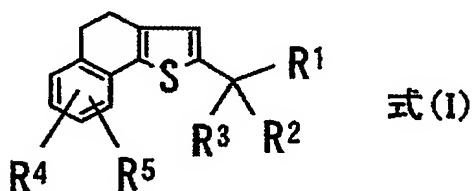
【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは前記課題を達成するために鋭意研究を進めた結果、ある種の4,5-ジヒドロナフト[1,2-b]チオフェン誘導体が肝臓中のトリグリセリド産生を抑制し血糖値を低下させることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明の化合物は、式(I)

【0007】

【化2】



【0008】

(式中、 $R^1$ は炭素原子数1～3のアルキル基を示し、 $R^2$ は水酸基を示し、 $R^3$ は水素原子を示すか、又は $R^2$ と $R^3$ が一緒になってオキシ基を示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は別々に6位、7位、8位あるいは9位のいずれかに置換し、 $R^4$ はハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式 $-NR^6R^7$ (式中、 $R^6$ 及び $R^7$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基を示す。)で表される基を示し、 $R^5$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式 $-NR^6R^7$ (式中、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記と同じ。)で表される基を示すか、又は $R^4$ 及び $R^5$ は結合しエチレンジオキシ基を示す。)で表される4,5-ジヒドロナフト[1,2-b]チオフェン誘導体又はその医薬上許容される塩である。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明において、炭素原子数1～3のアルキル基とは、直鎖状又は分岐鎖状の

炭素原子数 1～3 のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。炭素原子数 1～6 のアルキル基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭素原子数 1～6 のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、*t*-ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。炭素原子数 1～6 のアルコキシ基とは、直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭素原子数 1～6 のアルコキシ基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*t*-ブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

#### 【0010】

また、本発明において医薬上許容される塩としては、例えば硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩などが挙げられる。

#### 【0011】

本発明の化合物は単一の化合物であっても、あるいは立体異性体の混合物であってもよい。

#### 【0012】

本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

#### 【0013】

以下、本明細書中では、WSC・HCl は 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド塩酸塩、DCC はジシクロヘキシルカルボジイミド、HOBT は 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを表す。

#### 【0014】

本発明の化合物で、式(I)において、 $R^2$ と $R^3$ が一緒になってオキシ基、 $R^4$ がハロゲン原子、炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基、ベンジルオキシ基又はニトロ基、 $R^5$ が水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1～6 のアルキル基、炭素原子数 1～6 のアルコキシ基、ベンジルオキシ基又はニトロ基、又は $R^4$ 及び $R^5$ は結合しエチレンジオキシ基である化合物(4a)は反応スキーム 1 に示したように、テトラロン誘導体(1a)よりA法もしくはB法によって合成することができる。

## 【0015】

すなわち、置換ベンゼンとコハク酸無水物をフリーデルクラフト反応させた後にケトン還元し、化合物(5)を得る。ここで還元剤としてはトリエチルシラン、ヒドラジン、亜鉛アマルガムなどを用いることができる。その後、酸クロライドを経由し、分子内でフリーデルクラフト反応させ、テトラロン誘導体(1a)を得る。

## 【0016】

A法ではテトラロン誘導体(1a)にビルスマイヤー反応を行いクロロホルミル体へ変換後、チオグリコール酸エチルと反応させチオフエン誘導体(2a)へ導く。次いでエステルを加水分解後、アミドへ変換し化合物(3a)を得る。ここで、アミドへ変換する方法としてはWSC・HCl、DCCなどの縮合剤を用いる方法、あるいは酸クロライドを経由する方法などを用いることができる。次に、ここで得られた化合物をアルキル化し本発明の化合物(4a)を得る。ここで、アルキル化剤としてはメチルマグネシウムブロマイドなどのグリニャール試薬やメチルリチウムなどのアルキル金属を用いることができる。

## 【0017】

B法ではテトラロン誘導体(1a)にビルスマイヤー反応を行いクロロホルミル体へ変換後、塩基存在下アルキルメルカプトメチルケトンと反応させ、本発明の化合物(4a)を得る。

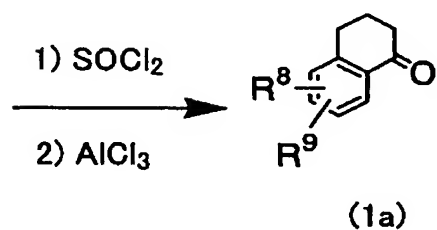
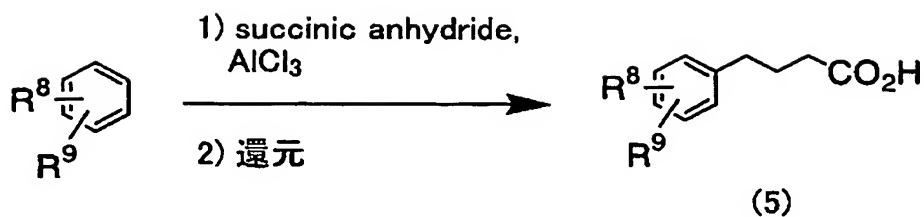
## 【0018】

反応スキーム1

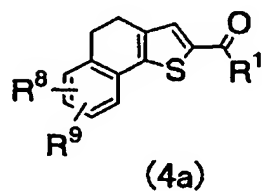
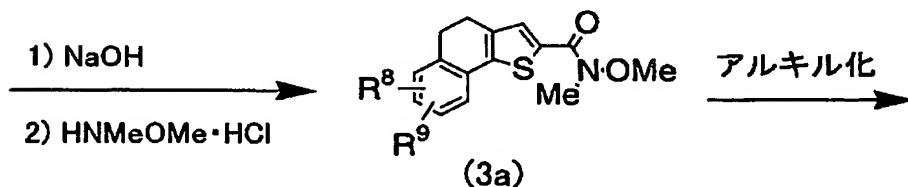
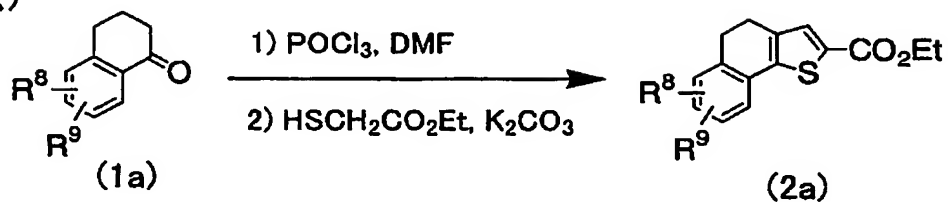
## 【0019】



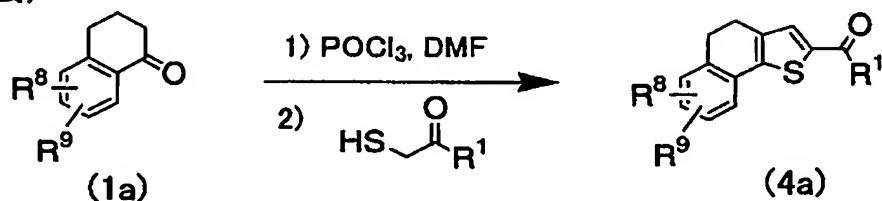
【化3】



(A法)



(B法)



【 0 0 2 0 】

(式中、R<sup>1</sup>は前記と同意義であり、R<sup>8</sup>はハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ペンジルオキシ基又はニトロ基

を示し、 $R^9$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、炭素原子数1～6のアルコキシ基、ベンジルオキシ基又はニトロ基を示すか、又は $R^8$ 及び $R^9$ は結合しエチレンジオキシ基を示す。)

## 【0021】

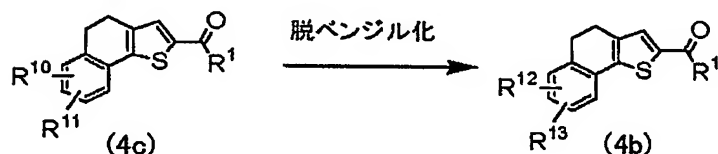
本発明の化合物で、式(I)において、 $R^2$ と $R^3$ が一緒になってオキシ基を示し、 $R^4$ が水酸基、 $R^5$ が水素原子又は水酸基である化合物(4b)は反応スキーム2に示すように式(I)において $R^2$ 及び $R^3$ 一緒になってオキシ基であり、 $R^4$ はベンジルオキシ基であり、 $R^5$ は水素原子又はベンジルオキシ基である化合物(4c)の脱ベンジル化を行う事により得ることができる。ここで脱ベンジル化の方法としてはパラジウム-炭素による水素添加、エタンチオール、3フッ化ホウ素又はヨウ化トリメチルシリルなどを用いる方法が挙げられる。

## 【0022】

反応スキーム2

## 【0023】

## 【化4】



## 【0024】

(式中、 $R^1$ は前記と同意義であり、 $R^{10}$ はベンジルオキシ基であり、 $R^{11}$ は水素原子又はベンジルオキシ基であり、 $R^{12}$ は水酸基であり、 $R^{13}$ は水素原子又は水酸基を示す。)

## 【0025】

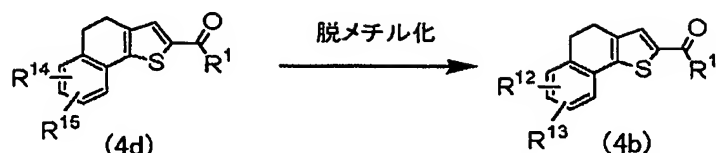
また、化合物(4b)は反応スキーム3示すように式(I)において、 $R^2$ と $R^3$ が一緒になってオキシ基を示し、 $R^{14}$ はメトキシ基であり、 $R^{15}$ は水素原子又はメトキシ基である化合物(4d)を脱メトキシ化することで得ることができる。ここで脱メトキシ化の方法としてはヨウ化トリメチルシリル、ナトリウムチオエトキシド又は3臭化ホウ素などを用いる方法が挙げられる。

## 【0026】

## 反応スキーム 3

【0027】

## 【化5】



【0028】

(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ は前記と同意義であり、 $\text{R}^{14}$ はメトキシ基であり、 $\text{R}^{15}$ は水素原子又はメトキシ基を示す。)

【0029】

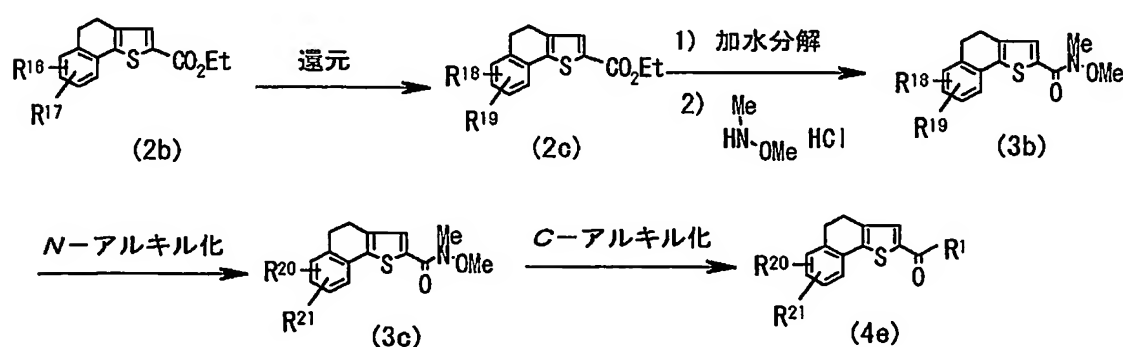
本発明の化合物で、式(I)において $\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ が一緒になってオキシ基を示し、 $\text{R}^4$ は $\text{NR}^6\text{R}^7$ 基であり、 $\text{R}^5$ は水素原子又は $\text{NR}^6\text{R}^7$ 基である化合物(4e)は反応スキーム4に示すように $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ がそれぞれ炭素原子数1~6のアルキル基又はベンジル基である化合物(4e)は、ニトロ化合物(2b)より合成することができる。ここで、ニトロ基の還元の方法としてはパラジウム-炭素による水素添加、鉄、亜鉛又はスズなどを用いる方法があげられる。

【0030】

## 反応スキーム 4

【0031】

## 【化6】



【0032】

(式中、 $\text{R}^1$ は前記と同意義であり、 $\text{R}^{16}$ はニトロ基を示し、 $\text{R}^{17}$ は水素原子又はニトロ基を示し、 $\text{R}^{18}$ はアミノ基を示し、 $\text{R}^{19}$ は水素原子又はアミノ基を示

し、 $R^{20}$ は $NR^6R^7$ 基を示し、 $R^{21}$ は水素原子又は $NR^6R^7$ 基を示し、 $R^6$ 、 $R^7$ はそれぞれ炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基を示す。)

### 【0033】

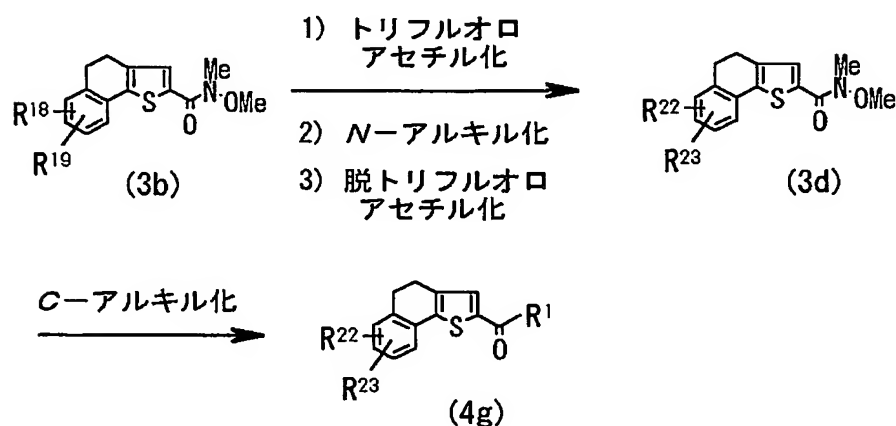
また $R^6$ が炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基であり、 $R^7$ が水素原子である化合物(4g)は、反応スキーム5に示すように化合物(3b)より合成することができる。また、イミノ化後還元する方法によっても化合物(3d)を得ることができる。

### 【0034】

反応スキーム5

### 【0035】

### 【化7】



### 【0036】

(式中、 $R^1$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ は前記と同意義であり、 $R^{22}$ は $NHR^{24}$ 基を示し、 $R^3$ は水素原子又は $NHR^{24}$ 基を示し、 $R^{24}$ は炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基を示す。)

### 【0037】

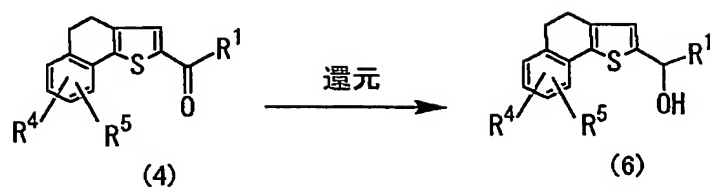
本発明の式(I)において、 $R^2$ が水酸基であり、 $R^3$ は水素原子である化合物は、反応スキーム6に示すように化合物(4)のオキシ基を還元することで得ることができる。ここで、還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどを用いることができる。

### 【0038】

## 反応スキーム 6

【0039】

【化8】



【0040】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は前記と同意義である。)

【0041】

【実施例】

以下、参考例、実施例および試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。なお、構造式中、Bzl0はベンジルオキシ基を示す。

【0042】

## 参考例 1

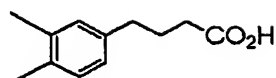
氷冷下、m-キシレン 100 ml とコハク酸無水物 3.0 g の混合物に塩化アルミニウム 12 g を加え、室温で一晩攪拌した。反応後氷冷下水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し 4-(3,4-ジメチルフェニル)-4-オキソブタノイックアシッドの無色固体 4.2 g を得た。

【0043】

ここで得られた化合物 4.2 g のトリフルオロ酢酸 50 ml 溶液にトリエチルシラン 6.8 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応後氷冷下水、酢酸エチル、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え 30 分間攪拌した。その後水層へ 1 M 塩酸を加え、析出した結晶をろ取し、4-(3,4-ジメチルフェニル)ブタノイックアシッド (化合物 (5-1)) の無色結晶 3.3 g を得た。

【0044】

## 【化9】



## 【0045】

MS  $m/z$  : 191 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):

1.75 (quint, J=7.5Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 4H), 6.88 (d, J=7.9, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.03 (d, J=7.9Hz, 1H)

## 【0046】

## 参考例2

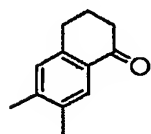
参考例1で得られた化合物(5-1) 3.3gのクロロホルム60ml溶液に室温で塩化チオニル2.5mlを加え、10時間加熱還流した。反応後、減圧下溶媒留去し4-(3,4-ジメチルフェニル)ブタノイルクロライドを得た。

## 【0047】

ここで得られた化合物のクロロホルム100ml溶液に氷冷下塩化アルミニウム4.5gを加え、室温で2時間攪拌した。反応後氷冷下水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチルーヘキサン)で精製し、6,7-ジメチルテトラロン(化合物(1-2))の無色固体1.7gを得た。

## 【0048】

## 【化10】



## 【0049】

MS  $m/z$  : 175 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

2.10 (quint, J= 6.4Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.62 (t, J=6.

4Hz, 2H), 2.90 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H)

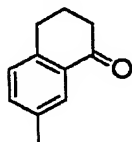
同様の方法により化合物 (1-3), (1-9) を得た。

【0050】

化合物 (1-3)

【0051】

【化11】



【0052】

MS m/z : 183 (M+Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

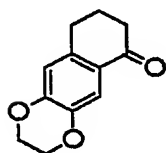
2.12 (quint, J= 6.3Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.64 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.91 (t, J=6.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)

【0053】

化合物 (1-9)

【0054】

【化12】



【0055】

MS m/z : 227 (M+Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

2.08 (quint, J= 5.9Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.84 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.20-4.38 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)

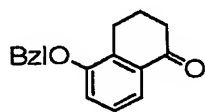
【0056】

参考例 3

窒素置換下、5-ヒドロキシテトラロン 4.0 g のジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に氷冷下 t-ブトキシカリウム 3.1 g を加え、15 分間攪拌した後ベンジルプロマイド 3.2 ml を加え氷冷下 2 時間攪拌した。反応後水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20% 酢酸エチル-ヘキサン）で精製し、5-ベンジルオキシテトラロン（化合物（1-7））の無色固体 6.3 g を得た。

【0057】

【化13】



【0058】

MS  $m/z$  : 253 ( $M+H$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

2.13 (quint,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.99 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.32-7.51 (m, 5H), 7.67 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H)

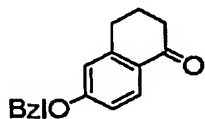
同様の方法により化合物（1-8）を得た。

【0059】

化合物（1-8）

【0060】

【化14】



【0061】

MS  $m/z$  : 275 ( $M+Na$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

2.11 (quint,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.92 (t,  $J = 6.1$  Hz,



2H), 5.12 (s, 2H), 6.79 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 7.29-7.48 (m, 5H), 8.01 (d, J=8.7Hz, 1H)

# 【0062】

## 参考例 4

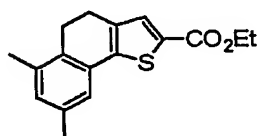
氷冷下、ジメチルホルムアミド 4.5 ml にオキシ塩化リン 3.5 ml を滴下後、室温に昇温し 30 分間攪拌した。そこに 5, 7-ジメチルテトラロン 5.0 g のクロロホルム 100 ml 溶液を室温に加え、一晩加熱還流した。反応後水を加え 30 分間攪拌した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% 酢酸エチルーヘキサン) で精製し、1-クロロ-2-ホルミル-3, 4-ジヒドロナフタレンの褐色固体 5.8 g を得た。

# 【0063】

ここで得られた化合物 5.8 g のアセトニトリル 50 ml 溶液にチオグリコール酸エチル 3.2 ml、炭酸カリウム 8.3 g を加え、室温下一晩攪拌した。反応後酢酸エチルを加え、有機層を水、10% 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5% 酢酸エチルーヘキサン) で精製し、エチル 4, 5-ジヒドロ-6, 8-ジメチルナフト [1, 2-b] チオフェン-2-カルボキシレート (化合物 (2-1)) の褐色固体 4.9 g を得た。

# 【0064】

## 【化 15】



# 【0065】

MS m/z : 309 (M+Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

1.38 (t, J= 7.1Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.69-3.01 (m, 4H)

, 4.35 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.94 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.59 (s, 1H)

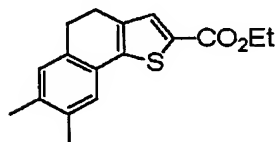
同様の方法により化合物 (2-2~2-10) を得た。

【0066】

化合物 (2-2)

【0067】

【化16】



【0068】

MS  $m/z$ : 309 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

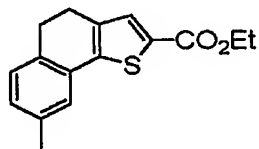
1.38 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 2.26 (s, 6H), 2.65-2.98 (m, 4H), 4.35 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.01 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.59 (s, 1H)

【0069】

化合物 (2-3)

【0070】

【化17】



【0071】

MS  $m/z$ : 295 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

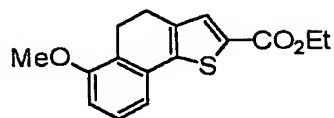
1.39 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 2.36 (s, 3H), 2.73-3.00 (m, 4H), 4.38 (q,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (s, 1H), 7.61 (s, 1H)

【0072】

化合物 (2-4)

【0073】

【化18】



【0074】

MS  $m/z$  : 311 ( $M+Na$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

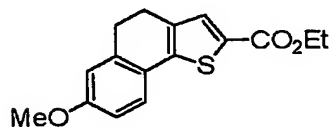
1.39 (t,  $J=7.0$ Hz, 3H), 2.69–3.08 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.36 (q,  $J=7.0$ Hz, 2H), 6.83 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21 (t,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H)

【0075】

化合物 (2-5)

【0076】

【化19】



【0077】

MS  $m/z$  : 311 ( $M+Na$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

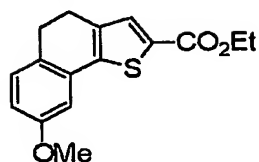
1.39 (t,  $J=7.0$ Hz, 3H), 2.73–3.03 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.37 (q,  $J=7.0$ Hz, 2H), 6.75–6.81 (m, 2H), 7.37 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H)

【0078】

化合物 (2-6)

【0079】

## 【化 20】



【0080】

MS  $m/z$  : 311 ( $M+Na$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

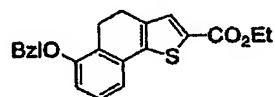
1.40 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H), 2.68–3.05 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.37 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 6.77 (dd,  $J=2.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H)

【0081】

化合物 (2-7)

【0082】

## 【化 21】



【0083】

MS  $m/z$  : 365 ( $M+H$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

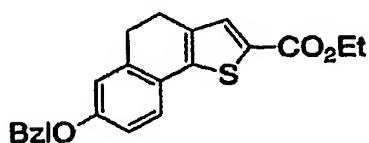
1.38 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H), 2.76–2.98 (m, 4H), 4.35 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.81 (d,  $J=2.6$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.30–7.46 (m, 6H), 7.60 (s, 1H)

【0084】

化合物 (2-8)

【0085】

## 【化 22】



## 【0086】

MS  $m/z$  : 365 ( $M+H$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

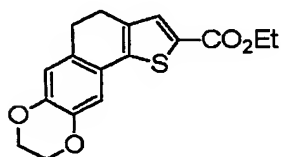
1.40 (t,  $J=7.0$ Hz, 3H), 2.81 (t,  $J=7.7$ Hz, 2H), 3.06 (t,  $J=7.7$ Hz, 2H),  
4.37 (q,  $J=7.0$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.90 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 7.10 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 7.17 (t,  $J=7.3$ Hz, 1H), 7.34-7.49 (m, 5H), 7.60 (s, 1H)

## 【0087】

化合物 (2-9)

## 【0088】

## 【化23】



## 【0089】

MS  $m/z$  : 339 ( $M+Na$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

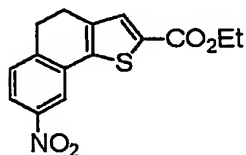
1.38 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H), 2.72-2.90 (m, 4H), 4.27 (s, 4H), 4.37 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)

## 【0090】

化合物 (2-10)

## 【0091】

## 【化24】



## 【0092】

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

1.41 (t,  $J=8.2$ Hz, 3H), 2.83-2.98 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 4.38 (q,  $J=8.2$ Hz, 2H), 7.40 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J=2.5, 8.0$ Hz,

1H), 8.24(d, J=2.5Hz, 1H)

【0093】

参考例 5

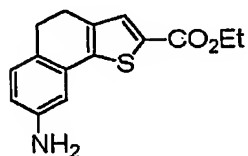
参考例 4 で得られた化合物 (2-10) 12 g のエタノール 120 ml、水 2 ml の混合溶液に鉄 11 g、塩化アンモニウム 1.3 g を加え、2 時間加熱還流した。反応後不溶物をろ過し、ろ液中に析出した結晶をろ取し 8-アミノ-4,5-ジヒドロナフト [1,2-b] チオフェン-2-カルボン酸 エチルエステル (化合物 (2-11)) の無色結晶 7.1 g を得た。

【0094】

化合物 (2-11)

【0095】

【化 25】



【0096】

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

1.37 (t, J=8.2Hz, 3H), 2.67-2.93 (m, 4H), 3.40-3.90 (br, 2H), 4.35 (q, J=8.5Hz, 2H), 6.58 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.59 (s, 1H)

【0097】

参考例 6

参考例 4 で得られた化合物 (2-1) 4.9 g のエタノール 100 ml、水 10 ml の混合溶液に水酸化ナトリウム 0.82 g を加え、80℃で一晩攪拌した。反応後、減圧下溶媒留去し 1 M 塩酸を加え析出した結晶をろ過し、4,5-ジヒドロ-6,8-ジメチルナフト [1,2-b] チオフェン-2-カルボン酸の無色結晶 4.4 g を得た。

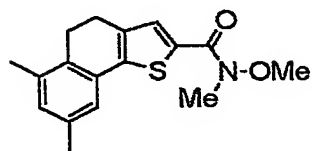
【0098】

ここで得られた化合物と N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 2.0 g、

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 3.0 g、トリエチルアミン 3.1 ml のジメチルホルムアミド 100 ml 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 4.2 g を加え室温で 5 時間攪拌した。反応後酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、4,5-ジヒドロ-6,8-ジメチルナフト [1,2-b] チオフェン-2-N,0-ジメチルヒドロキシルカルボキサミド (化合物 (3-1)) の褐色固体 4.7 g を得た。

【0099】

【化26】



【0100】

MS  $m/z$  : 302 ( $M+H$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.70-2.96 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)

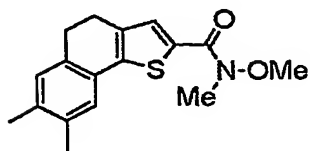
同様の方法により化合物 (3-2 ~ 3-10) を得た。

【0101】

化合物 (3-2)

【0102】

【化27】



【0103】

MS  $m/z$  : 302 ( $M+H$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

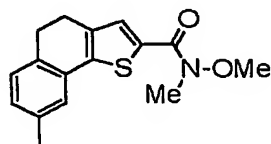
2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.68-3.09 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)

【0104】

化合物 (3-3)

【0105】

【化28】



【0106】

MS m/z : 310 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

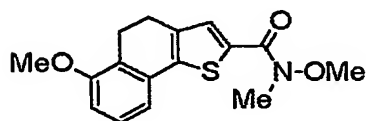
2.36 (s, 3H), 2.75-3.01 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.02 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)

【0107】

化合物 (3-4)

【0108】

【化29】



【0109】

MS m/z : 304 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

2.68-3.11 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.82 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.77 (s, 1H)

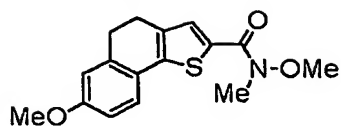
【0110】

化合物 (3-5)

【0111】



## 【化 30】



## 【0112】

MS m/z : 304 (M+H)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

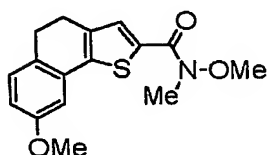
2.77-2.99 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.73 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.38 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.76 (s, 1H)

## 【0113】

化合物 (3-6)

## 【0114】

## 【化 31】



## 【0115】

MS m/z : 304 (M+H)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

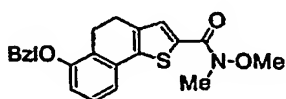
2.71-2.95 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.77 (dd, J=2.6, 8.4Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H)

## 【0116】

化合物 (3-7)

## 【0117】

## 【化 32】



## 【0118】

MS  $m/z$  : 402 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

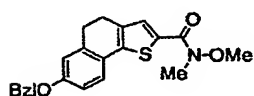
2.71-3.15 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.89 (dd, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.06-7.49 (m, 7H), 7.77 (s, 1H)

【0119】

化合物 (3-8)

【0120】

【化33】



【0121】

MS  $m/z$  : 402 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

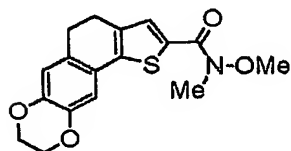
2.77-2.98 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.33-7.48 (m, 6H), 7.75 (s, 1H)

【0122】

化合物 (3-9)

【0123】

【化34】



【0124】

MS  $m/z$  : 354 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

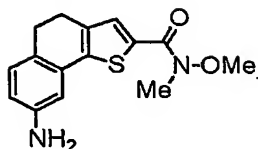
2.72-2.91 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.26 (s, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)

【0125】

化合物 (3-10)

【0126】

【化35】



【0127】

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

2.68-2.93 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.53 (brs, 2H), 6.56 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.72 (s, 1H)

【0128】

## 参考例 7

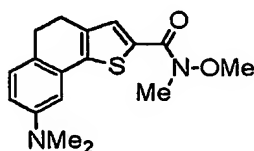
参考例 6 で得られた化合物 (3-10) 0.52 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、ヨウ化メチル 1.1 ml、炭酸水素ナトリウム 0.46 g を加え、室温下一晩攪拌後 100℃油浴上で 6 時間攪拌した。反応後、酢酸エチルを加え有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、4,5-ジヒドロ-8-(ジメチルアミノ)ナフト[1,2-b]チオフェン-2-N,0-ジメチルヒドロキシルカルボキサミド (化合物 (3-11)) の褐色油状物質 0.36 g を得た。

【0129】

化合物 (3-11)

【0130】

【化36】



【0131】

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

2.73-2.90 (m, 4H), 2.98 (s, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.64 (dd, J=

2.5, 8.0Hz, 1H), 6.83(d, J=2.5Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (s, 1H)  
)

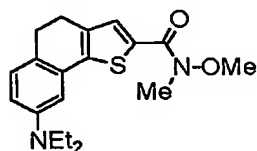
【0132】

同様の方法により化合物 (3-12, 3-13) を得た。

化合物 (3-12)

【0133】

【化37】



【0134】

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

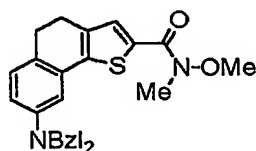
1.14(t, J=8.5Hz, 6H), 2.72-2.92 (m, 4H), 3.36(q, J=8.5Hz, 4H), 3.38(s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.58 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H), 6.89(d, J=2.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (s, 1H)

【0135】

化合物 (3-13)

【0136】

【化38】



【0137】

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

2.77-2.92 (m, 4H), 3.36(s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.66(s, 4H), 6.62 (dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H), 6.88(d, J=2.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.15-7.42(m, 10H), 7.72 (s, 1H)

【0138】

参考例 8

参考例 6 で得られた化合物 (3-10) 1.8 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、氷冷下トリエチルアミン 1.1 ml、トリフルオロ酢酸無水物 1.1 ml を順次加え同温度下 2 時間攪拌した。反応後、氷を加え酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物を酢酸エチルで洗浄し、4, 5-ジヒドロ-8-(トリフルオロアセチルアミノ)ナフト [1, 2-b] チオフェン-2-N, 0-ジメチルヒドロキシルカルボキサミドの淡褐色結晶 1.3 g を得た。

#### 【0139】

次いで、60%油生水素化ナトリウム 0.15 g をヘキサンで洗浄後、ジメチルホルムアミド 5 ml を加えた。氷冷下、前反応で得られた化合物 1.3 g のジメチルホルムアミド 8 ml 溶液を加え、同温度下 20 分間攪拌した。氷冷下ヨウ化メチル 0.28 ml を加え、室温下一晩攪拌した。反応後、氷を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30%酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、4, 5-ジヒドロ-8-(トリフルオロアセチルメチルアミノ)ナフト [1, 2-b] チオフェン-2-N, 0-ジメチルヒドロキシルカルボキサミドの無色固体 1.3 g を得た。

#### 【0140】

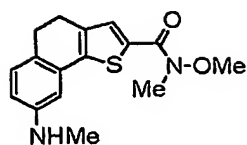
ここで得られた化合物 1.3 g のメタノール 13 ml、水 1.3 ml 混合溶液に炭酸カリウム 0.51 g を加え、室温下 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、酢酸エチルを加え有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35%酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、4, 5-ジヒドロ-8-(メチルアミノ)ナフト [1, 2-b] チオフェン-2-N, 0-ジメチルヒドロキシルカルボキサミド (化合物 (3-14)) の褐色油状物 1.1 g を得た。

#### 【0141】

化合物 (3-14)

#### 【0142】

## 【化 39】



## 【0143】

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

2.73–2.94 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.52 (dd,  $J=2.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (s, 1H)

## 【0144】

## 実施例 1

## (A法)

窒素置換下、参考例 6 で得られた化合物 (3-1) 4.7 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を氷冷し、3 M メチルマグネシウムブロマイドのジエチルエーテル溶液 13 ml を加え、氷冷下 3 時間攪拌した。反応後氷冷下 10 % 塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 % 酢酸エチルーヘキサン) で精製後、エタノールで再結晶し、2-アセチル-4,5-ジヒドロ-6,8-ジメチルナフト [1,2-b] チオフェン (化合物 (4-1)) の黄色結晶 3.8 g を得た。

## 【0145】

## (B法)

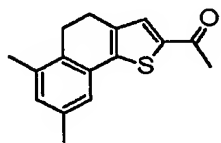
氷冷下、ジメチルホルムアミド 1.6 ml にオキシ塩化リン 1.3 ml を滴下後、室温に昇温し 30 分間攪拌した。そこに 5,7-ジメチルテトラロン 1.8 g のクロロホルム 50 ml 溶液を室温で加え、一晩加熱還流した。反応後水を加え 30 分間攪拌した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチルーヘキサン) で精製し、1-クロロ-2-ホルミル-3,4-ジヒドロナフタレンの褐色固体 2.0 g を得た。

## 【0146】

次に2, 5-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチル-1, 4-ジチアン0.9gのエタノール10ml溶液にトリエチルアミン1.4mlを滴下後、室温で30分間攪拌した。そこに先に得られた1-クロロ-2-ホルミル-3, 4-ジヒドロナフタレンのエタノール10ml溶液を室温に加え、一晩加熱還流した。反応後減圧下溶媒留去し氷冷下、水、2M水酸化ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（20%酢酸エチル-ヘキサン）で精製後、エタノールで再結晶し、2-アセチル-4, 5-ジヒドロ-6, 8-ジメチルナフト[1, 2-b]チオフェン（化合物（4-1））の黄色結晶1.6gを得た。

## 【0147】

## 【化40】



## 【0148】

MS  $m/z$ : 257 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.73-2.95 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.50 (s, 1H)

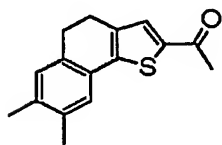
同様の方法により化合物（4-2～4-13）を得た。

## 【0149】

実施例2；化合物（4-2）

## 【0150】

## 【化41】



## 【0151】

MS  $m/z$ : 257 (M+H)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

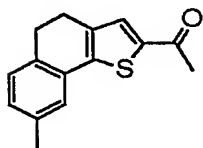
2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.68-3.10 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)

## 【0152】

実施例 3 ; 化合物 (4-3)

## 【0153】

## 【化 4 2】



## 【0154】

MS  $m/z$ : 243 (M+H)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

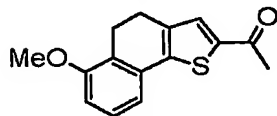
2.35 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.75-2.98 (m, 4H), 7.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.50 (s, 1H)

## 【0155】

実施例 4 ; 化合物 (4-4)

## 【0156】

## 【化 4 3】



## 【0157】

MS  $m/z$ : 259 (M+H)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

2.56 (s, 3H), 2.77-3.03 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.85 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.51 (s, 1H)

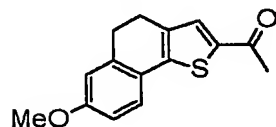
## 【0158】



## 実施例 5 ; 化合物 (4-5)

【0159】

【化 4 4】



【0160】

MS  $m/z$  : 259 ( $M+H$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

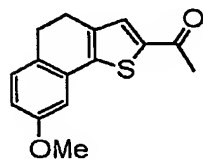
2.54 (s, 3H), 2.74-3.05 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.72-6.90 (m, 2H), 7.41 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H)

【0161】

## 実施例 6 ; 化合物 (4-6)

【0162】

【化 4 5】



【0163】

MS  $m/z$  : 259 ( $M+H$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

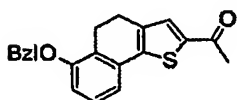
2.55 (s, 3H), 2.77-2.96 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 6.79 (dd,  $J=8.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.01 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 7.15 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H)

【0164】

## 実施例 7 ; 化合物 (4-7)

【0165】

【化 4 6】



## 【0166】

MS  $m/z$  : 357 (M+Na)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

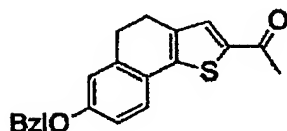
2.77 (s, 3H), 2.77-3.12 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 6.91 (dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.10-7.53 (m, 8H)

## 【0167】

実施例 8 ; 化合物 (4-8)

## 【0168】

【化 47】



## 【0169】

MS  $m/z$  : 335 (M+H)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

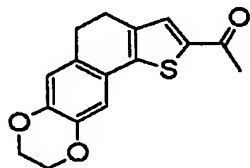
2.54 (s, 3H), 2.77-2.99 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 6.84 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.31-7.47 (m, 6H), 7.48 (s, 1H)

## 【0170】

実施例 9 ; 化合物 (4-9)

## 【0171】

【化 48】



## 【0172】

MS  $m/z$  : 309 (M+Na)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

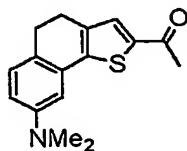
2.53 (s, 1H), 2.76-2.90 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 6.75 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.47 (s, 1H)

【0173】

実施例 10 ; 化合物 (4-10)

【0174】

【化 49】



【0175】

MS  $m/z$  : 294 (M+Na)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

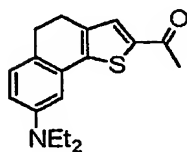
2.54 (s, 3H), 2.75–2.93 (m, 4H), 2.95 (s, 6H), 6.67 (dd,  $J=2.5, 8.0$ Hz, 1H),  
6.83 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.11 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H)

【0176】

実施例 11 ; 化合物 (4-11)

【0177】

【化 50】



【0178】

MS  $m/z$  : 322 (M+Na)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

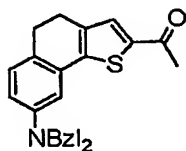
1.18 (t,  $J=8.5$ Hz, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.74–2.94 (m, 4H), 3.38 (q,  $J=8.5$ Hz, 4  
H), 6.61 (dd,  $J=2.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=8.0$ Hz,  
1H), 7.50 (s, 1H)

【0179】

実施例 12 ; 化合物 (4-12)

【0180】

## 【化51】



## 【0181】

MS  $m/z$  : 446 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

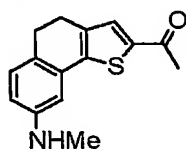
2.52(s, 3H), 2.71-2.92 (m, 4H), 4.67(s, 4H), 6.63 (dd,  $J=2.5, 8.0$ Hz, 1H),  
6.87(d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.04 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.16-7.42(m, 10H), 7.47 (s, 1H)

## 【0182】

実施例 13 ; 化合物 (4-13)

## 【0183】

## 【化52】



## 【0184】

MS  $m/z$  : 280 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

2.55(s, 3H), 2.73-2.93 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.63-3.84 (br, 1H), 6.53 (dd,  $J=2.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.06 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H)

## 【0185】

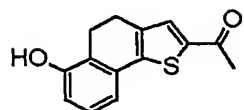
実施例 14

実施例 7 で得られた化合物 (4-7) 210 mg のエタノール 4 ml、テトラヒドロフラン 2 ml 混合溶液に 10%パラジウム-炭素を加え、水素置換下室温にて一晩攪拌した。反応後セライトろ過した後、減圧下溶媒留去し、2-アセチル-4,5-ジヒドロ-6-ヒドロキシナフト[1,2-b]チオフェン (化合

物 (4-14) の無色固体 30 mg を得た。

【0186】

【化53】



【0187】

MS  $m/z$ : 267 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

2.56 (s, 3H), 2.81-3.02 (m, 4H), 4.84 (s, 1H), 6.76 (t,  $J=1.8$ Hz, 1H), 7.

11 (s, 1H), 7.14 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H)

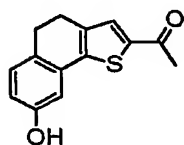
【0188】

#### 実施例 15

実施例 6 で得られた化合物 (4-6) 100 mg のジクロロメタン 2 ml 溶液へ、窒素置換下 -78℃ 冷却下 1 M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 0.46 ml を加え、室温に昇温し一晩攪拌した。反応後水冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35% 酢酸エチルーヘキサン) で精製し、2-アセチル-4,5-ジヒドロ-8-ヒドロキシナフト [1,2-b] チオフェン (化合物 (4-15)) の褐色固体 40 mg を得た。

【0189】

【化54】



【0190】

MS  $m/z$ : 267 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

2.59 (s, 3H), 2.80-2.94 (m, 4H), 5.76 (br, 1H), 6.74 (dd,  $J=2.6, 8.4$ Hz,

1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.52 (s, 1H)

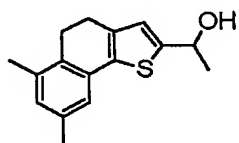
【0191】

#### 実施例 16

窒素置換下、実施例 1 で得られた化合物 (4-1) 0.50 g のエタノール 10 ml 溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 0.18 g を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応後減圧下溶媒留去し、氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25% 酢酸エチルーヘキサン) で精製し、2-(2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジヒドロ-6,8-ジメチルナフト[1,2-b]チオフェン (化合物 (6-1)) の褐色固体 0.50 g を得た。

【0192】

【化 5 5】



【0193】

MS  $m/z$ : 281 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

1.62 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.67-2.96 (m, 4H), 4.96-5.21 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.05 (s, 1H)

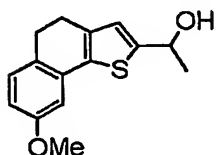
同様の方法により化合物 (6-2) を得た。

【0194】

実施例 17 ; 化合物 (6-2)

【0195】

【化 5 6】



## 【0196】

MS m/z : 283 (M+Na)<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

1.62 (d, J=6.2Hz, 3H), 2.71-2.92 (m, 4H), 3.82 (s, 1H), 5.02-5.19 (br, 1H), 6.67 (dd, J=2.6, 8.4Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.52 (s, 1H)

## 【0197】

## 試験例

2型糖尿病モデルであるKKAyマウスの雄(11~12週齢)(各n=6)を使用した。実施例1の化合物へ11%SBE-β-CDを添加し、3mg/5ml/kgの用量で1日2回2週間連続で皮下投与した。コントロール群は基剤与群とし、正常群としては同様に基剤投与したC57BL/6Jの雄(11~12週齢)(n=6)を使用した。血液を眼窩静脈叢から採取し、分離した血清中のグルコースをLタイプワコーGLU2(和光純薬社製)を用いて、酵素法により定量した。また、肝臓を採取し、トリグリセライドEテストワコー(和光純薬社製)を用いて肝臓中のトリグリセリド量を定量した。その結果を表1に示す。

## 【0198】

【表1】

	肝臓中のトリグリセリド (mg/g Liver)	血中グルコース値 (mg/dl)
コントロール群	61.7	532
実施例1	47.5	491
正常群	12.5	211

## 【0199】

よって、本発明の化合物は、コントロール群に比較して有意に肝臓中のトリグリセリドを低下させ、さらに血清中のグルコースを低下させることが示された。したがって、本発明化合物は糖尿病、高脂血症、脂肪肝、肥満症、耐糖能不全、糖尿病合併症(例えば腎症、神経障害、網膜症等)、メタボリックシンドローム、シンドロームXの予防・治療薬として有用である。

## 【0200】

## 【発明の効果】

本発明の化合物は肝臓中のトリグリセリド低下作用および血糖値低下作用を有

することにより、糖尿病、高脂血症、脂肪肝、肥満症、耐糖能不全、糖尿病合併症（例えば腎症、神経障害、網膜症等）、メタボリックシンドローム、シンドロームXの予防・治療薬として臨床上有用である。



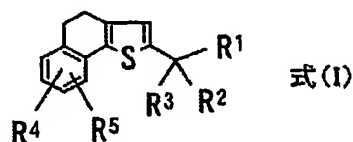
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 肝臓中のトリグリセリド低下作用および血糖値低下作用を有する新規な化合物を提供すること。

【解決手段】 式(I)

【化1】



(式中、 $R^1$ は炭素原子数1～3のアルキル基を示し、 $R^2$ は水酸基を示し、 $R^3$ は水素原子を示すか、又は $R^2$ と $R^3$ が一緒になってオキシ基を示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は別々に6位、7位、8位あるいは9位のいずれかに置換し、 $R^4$ はハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式  $-NR^6R^7$  (式中、 $R^6$ 及び $R^7$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6のアルキル基又はベンジル基を示す。) で表される基を示し、 $R^5$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、水酸基、炭素原子数1～6のアルコキシル基、ベンジルオキシ基、ニトロ基又は式  $-NR^6R^7$  (式中、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記と同じ。) で表される基を示すか、又は $R^4$ 及び $R^5$ は結合しエチレンジオキシ基を示す。) で表される4,5-ジヒドロナフト[1,2-b]チオフェン誘導体又はその医薬上許容される塩である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 2 0 4 3 5 7
受付番号	5 0 3 0 1 2 7 0 1 7 3
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0 0 9 0
作成日	平成 1 5 年 8 月 7 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 15 年 7 月 31 日

特願 2 0 0 3 - 2 0 4 3 5 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 8 1 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号

氏 名

大正製薬株式会社